

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тенофовир Канон

Регистрационный номер: ЛП-004468

Торговое наименование: Тенофовир Канон.

Международное непатентованное или группировочное наименование тенофовир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: тенофовир дизопроксил fumarat 300,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 35,00 мг, кремния диоксид коллоидный 7,00 мг, кро-скармеллоза натрия 31,00 мг, лактозы моногидрат 168,00 мг, магния стеарат 7,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 132,00 мг; *состав пленочной оболочки:* Опадрай II синий 20,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 5,200г; лактозы моногидрат 5,600 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 2,000 мг, тальк 2,000 мг, титана диоксид 4,860 мг, краситель бриллиантовый голубой 0,314 мг, краситель железа оксид черный 0,026 мг.

Описание

Таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой синего цвета. На поперечном разрезе - ядро почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AF07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тенофовира дизопроксила fumarat - это fumarатная соль пролекарства тенофовира дизопроксила. Тенофовира дизопроксил высвобоется и преобразуется в активное вещество тенофовир, которое является аналогом нуклеозид монофосфата (нуклеотида). Затем тенофовир преобразуется в активный метаболит, тенофовира дифосфат, который является обязательным терминатором цепи, с помощью конструктивно экспрессированных клеточных ферментов. Тенофовира дифосфат имеет внутриклеточный не риди полувыведения 10 часов в активированных мононуклеарных клетках периферической крови и 50 часов в состоянии покоя. Тенофовира дифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и полимеразу вируса гепатита В (ВГВ) путем конкуренции за прямое связывание с активным участком фермента с природным субстратом дезоксирибонуклеотида и обрывом цепи ДНК после встраивания в нее. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных полимераз α, β и γ. В анализах *in vitro* тенофо вир при концентрациях до 300 мкмоль/л также показал отсутствие влияния на синтез митохондриальной ДНК или на продукцию молочной кислоты.

Активность против ВИЧ

Активность против ВИЧ in vitro

Концентрация тенофовира, необходимая для 50% ингибирования (EC₅₀-50% эффективная концентрация) лабораторного штамма ВИЧ-1_{IIIB} дикого типа составляет 1-6 мкмоль/л в линии лимфоидных клеток и 1,1 мкмоль/л - против первичных изолятов ВИЧ-1 полтина В в мононуклеарных клетках периферической крови. Тенофовир также активен против ВИЧ-1 полтинов А, С, D, E, F, G и O, а также против ВН4_{ind}, в первичных моноцитах/макрофагах. Тенофовир также проявляет активность *in vitro* против ВИЧ-2 с 50% эффективной концентрацией EC₅₀ в 4,9 мкмоль/л в клетках линии МТ-4.

Активность против ВГВ

Активность против ВГВ in vitro

Антивирусную активность тенофовира против ВГВ*in vitro* оценивали на клеточной линии HepG2 2.2.15. Значения EC₅₀ для тенофовира находились в пределах от 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а значения CC₅₀ (50% цитотоксичная концентрация) превышали 100 мкмоль/л.

Резистентность

Штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру и заменой K65R в гене обратной транскриптазы были выделены *in vitro* и у некоторых пациентов. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила fumarата у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, штаммы которых содержат мутацию K65R.

В клинических исследованиях на пациентах, получавших ранее антиретровирусную терапию, оценивали анти-ВИЧ активность 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата против штаммов ВИЧ-1 с устойчивостью к нуклеозидным ингибиторам. Результаты показали, что пациенты, ВИЧ у которых экспрессировал 3 или более мутаций, связанных с аналогами тимидина, включающих замены M41L или L210W в обратной транскриптазе, продемонстрировали сниженный ответ на терапию 300 мг тенофовира дизопроксила fumarатом.

Резистентность ВГВ

Не было обнаружено мутаций в полимеразе ВГВ, связанных с резистентностью к тенофовира дизопроксила fumarату. В клеточных моделях, варианты ВГВ экспрессирующие замещения rГV173L, rГL180M и rГM204I/V, связанные с резистентностью к ламивудину и телбивудину, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,7 - 3,4 раза превышающую чувствительность вируса дикого типа.

Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rГL180M, rГT184G, rГS202G/L, rГM204V и rГM250V, связанные с резистентностью к энтекавиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,6-6,9 раза большую, чем вирус дикого типа. Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rГA181V и rГN236T, связанные с устойчивостью к адефовиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 2,9 - 10 раз большую, чем вирус дикого типа. Вирусa, содержащие замену rГA181T, оставались чувствительными к тенофовиру, величины EC₅₀ были в 1,5 раза больше, чем у вируса дикого типа.

Фармакокинетика

Тенофовира дизопроксила fumarat - это растворимый в воде эфир пролекарства, который быстро преобразуется *in vivo* в тенофовир и формальдегид.

Тенофовир преобразуется внутриклеточно в тенофовира монофосфат и активный компонент - тенофовира дифосфат.

Всасывание

После приема внутрь ВИЧ-инфицированными пациентами тенофовира дизопроксила fumarat быстро всасывается и преобразуется в тенофовир. Прием многократных доз тенофовира дизопроксила fumarата с пищей ВИЧ-инфицированными пациента ми приводило к средним (коэффициент вариации, % [CV, %]) значениям для тенофовира C_{max} AUC и C_{min} 326(36,6%) нг/мл, 3324 (41,2%) нг×ч/мл и 64,4 (39,4%) нг/мл, соответственно. Максимальные концентрации тенофовира наблюдаются в сыворотке крови в пределах 1 часа после приема натоащ и в пределах 2 часов при его приеме с пищей. При приеме тенофовира дизопроксила fumarата пациентами натоащ биодоступность составляла приблизительно 25%. Прием тенофовира дизопроксила fumarата с богатой жирами пищи повышал биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличилось приблизительно на 40%, а C_{max} - приблизительно на 14%. После первой дозы тенофовира дизопроксила fumarата, полученной после приема богатой жирами пищи, медианное значение C_{max} в сыворотке было в диапазоне значений от 213 до 375 нг/мл. Однако прием тенофовира дизопрокс-ила fumarата с низкокалорийной пищей не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тенофовира.

Распределение

После внутривенного применения равновесная концентрация распределения тенофовира оценивалась, приблизительно, в 800 мл/кг. После приема тенофовира дизопроксила fumarата внутрь, тенофовир распределяется во многие ткани, при этом наибольшее концентрации наблюдаются в почках, печени и в эпителии кишечника в разных его участках (доклинические исследования). *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло менее 0,7 и 7,2%, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что ни тенофовира дизопроксила fumarat, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов CYP450. Более того, при концентрациях, существенно превышающих (примерно в 300 раз) те, что наблюдаются *in vivo*, тенофовир не ингибировали *in vitro* лекарственных метаболизм, опосредованный какой-либо из основных изоформ CYP450 человека, участвующих в биотрансформации (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Тенофовира дизопроксила fumarat при концентрации 100 мкмоль/л не оказывал влияния ни на одну из изоформ CYP450 за исключением CYP1A1/2, где наблюдалось небольшое (6%), но статистически значимое снижение метаболизма субстрата CYP1A1/2. На основании этой информации можно сделать вывод о малой вероятности возникновения клинически значимых взаимодействий между тенофовира дизопроксила fumarатом и лекарственными средствами, метаболизм которых опосредован CYP450.

Выведение

Тенофовир выводится главным образом почками, как путем фильтрации, так и активной канальцевой транспортной системой, при этом после внутривенного введения приблизительно 70 - 80% дозы выводится в неизменном виде с мочой. Общий клиренс оценивался приблизительно в 230 мл/ч/кг (приблизительно 300 мл/мин). Почечный клиренс оценивался приблизительно в 160 мл/ч/кг (около 210 мл/мин), что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что секрция канальцами является важной частью выведения тенофовира. После приема внутрь окончательный период полувыведения тенофовира составляет от 12 до 18 часов.

Исследованиями было установлено, что активная канальцевая транспортная система секрции включает поглощение тенофовира проксимальными клетками канальцев посредством органических анионных транспортеров человека (hOAT) 1 и 3, и выведение его в мочу с помощью белка-маркера мультилекарственной резистентности 4 (MRP 4).

Плейнотести-плейнотесты

Показатели фармакокинетики тенофовира не зависели от дозы тенофовира дизопроксила fumarата в диапазоне от 75 до 600 мг и не изменялись при повторном введении при одном уровне доз.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Фармакокинетика тенофовира у пожилых пациентов (старше 65 лет) не изучалась.

Пол

Ограниченные данные по фармакокинетике тенофовира у женщин указывают на отсутствие значительного воздействия по половому признаку.

Раса

Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Дети

ВИЧ-1: Фармакокинетические параметры тенофовира в равновесном состоянии оценивали у 8 детей (возраст от 12 до 18г) с массой тела ≥ 35 кг, инфицированных ВИЧ-1. Средние (± SD) значения C_{max} и AUC₀₋₂₄ составляли 0,38 ± 0,13 мкг/мл и 3,39 ± 1,22 мкг/мл, соответственно. Экспозиция тенофовира, которая была достигнута у подростков, получавших суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата внутрь, была подобна экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получающих разовые суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата.

Хронический гепатит В: Равновесная экспозиция тенофовира у детей (возраст от 12 до 18 лет), инфицированных вирусом гепа тита В, которые получали пероральную суточную дозу 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата была подобна экспозициям, достигаемым у взрослых, которые получали дозы 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата в режиме один раз в сутки.

У детей младше 12 лет или у детей с нарушением функции почек исследования фармакокинетики 300 мг тенофовира дизопрокс-ила fumarата не проводились.

Нарушение функции почек

Параметры фармакокинетики тенофовира определялись после введения разовой дозы 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата 40 взрослым пациентам, не имеющим инфекции ВИЧ и ВГВ с нарушением функции почек различной степени, которые определялись соответственно исходному значению клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК> 80 мл/ мин, легкое нарушение - если КК составляет 50-79 мл/мин, умеренно выраженное нарушение - при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение-при КК 10-29 мл/мин). По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек средняя (%CV) экспозиция тенофовира увеличилась с 2185 (12%) нг×ч/мл у лиц с КК> 80 мл/мин до, соответственно, 3064 (30%) нг×ч/мл, 6009 (42%) нг×ч/мл и 15985 (45%) нг×ч/мл у пациентов с легким, средним и тяжелым нарушением функции почек. Ожидается, что увеличение интервала между введением препарата приведет к более высоким пиковым концентрациям в плазме крови и меньшим уровням C_{min} у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Клиническое значение этого неясно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК <10 мл/мин), которым был необходим гемодиализ, концен-трации тенофовира между диализами значительно увеличивались в течение 48 часов, достигая среднего значения C_{max} 1032 нг/мл и среднего значения AUC₀₋₂₄ 42857 нг×ч/мл.

Рекомендуется, чтобы интервал между приемами 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата был изменен у взрослых пациентов с КК <50 мл/мин или у пациентов, уже имеющих терминальную стадию почечной недостаточности и нуждающихся в диализе. Фармакокинетика тенофовира у пациентов без гемодиализа с КК <10 мл/мин и у пациентов с терминальной стадией почечной не-достаточности, контроль состояния которых осуществляется путем перитонеального или других форм диализа, не исследовалась. Исследования фармакокинетики тенофовира у детей с почечной недостаточностью не проводились. Данные по рекомендациям в отношении дозирования отсутствуют.

Нарушение функции печени

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ и ВГВ, с нарушени-ем функции печени различной степени, определяемым по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимо-сти в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{max} и AUC₀₋₂₄ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2050 (50,8%) нг×ч/ мл, соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0%) нг/мл и 2310 (43,5%) нг×ч/мл у лиц с умеренным нарушением функции печени 305 (24,8%) нг/мл, и 2740 (44,0%) нг×ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Внутриклеточная фармакокинетика

Было обнаружено, что в неделящихся мононуклеарных клетках периферической крови человека (МКПК) период полувыведения тенофовира дифосфата составляет примерно 50 часов, тогда как в МКПК, стимулированных фитогемагглютинином - примерно 10 часов.

Показания к применению

Инфекция ВИЧ-1

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Лечение ВИЧ-1 инфекции у детей в возрасте от 12 до 18 лет с наличием резистентности к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, или токсичности, исключающей возможность использования антиретровирусных препаратов первой линии.

Гепатит В

Лечение хронического гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени, признаками активной репликации вируса, постоянной повышенной активностью в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом;
- доказанным наличием резистентности ВГВ к ламивудину;
- декомпенсированным заболеванием печени.

Лечение хронического гепатита В у детей в возрасте от 12 до 18 лет с:

- компенсированным заболеванием печени с признаками активного воспалительного процесса и активной репликации вируса, что подтверждается постоянной повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови и гистологически подтвержденным актив-ным воспалительным процессом и/или фиброзом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 12 лет и масса тела <35 кг (эффективность и безопасность не установлены).
- Дети в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (отсутствуют рекомендации по режиму дозирования).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин) или ХПН, когда необходимо проведение гемодиализа (безопас-ность не установлена у данной популяции пациентов).
- Период грудного вскармливания.
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими тенофовир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарствен-ными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с адефовиrom (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые ука-зания»).
- У пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью

- у пациентов с сахарным диабетом;
- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты: обладающие нефротоксическим действием (ами-ногликозиды, амфотерицин В, фосканет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, зидовудин); такриолimus, нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром или кобистатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира и диализана не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными сред-ствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные, полученные на выборке среднего объема у беременных (от 300 до 1000 исходов беременности), указывают на отсут-ствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Таким образом при необхо-димости может быть рассмотрена возможность применения тенофовира во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира на новорожденных/детей недостаточны. Поэтому тенофовир не следует применять в период кормления грудью. В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ и ВГВ, не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи ВИЧ и ВГВ-ре бенку.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии препарата Тенофовир Канон на фертильность у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутри с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции и/или хронического гепатита В. Выбор препарата Тенофовир Канон для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которые ранее получали лечение, должен основываться на проверке наличия индивидуальной вирусной резистентности и/или истории лечения пациента.

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Тенофовир Канон для лечения ВИЧ и хронического гепатита В – 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой.

Хронический гепатит В

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Вопрос о прекращении лечения может рассматриваться следующим об-разом:

- Лечение НВeAg-положительных пациентов без цирроза должно продолжаться не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии НВe (исчезновение НВeAg и ДНК ВГВ с появлением анти-НВe) или до сероконверсии НВs, либо до потери эф-фективности. После прекращения лечения необходимо регулярно проверять уровни АЛТ и ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови с целью выявления возможных поздних рецидивов вирусами.

- Лечение пациентов с НВeAg-негативным гепатитом В без цирроза должно продолжаться, как минимум, до сероконверсии НВs или появления признаков неэффективности лечения. В случае пролонгированного лечения, продолжающегося более 2 лет,-ре комендуется регулярно проводить повторный пересмотр лечения, чтобы подтвердить прирмлемство для пациента продолжения выбранной терапии.

Дети от 12 до 18 лет

ВИЧ-1: в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела ≥35 кг рекомендованная доза препарата Тенофовир Канон составляет 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

В исключительных случаях таблетку препарата Тенофовир Канон можно принять сразу после ее растворения в приблизительно 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

Хронический гепатит В: в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела ≥ 35 кг рекомендованная доза препарата Тенофовир Канон составляет 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой. Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена. Безопасность и эффективность тенофовира у детей с хроническим гепатитом В в возрасте от 2 до 12 лет и с массой тела <35 кг не установлены.

Пропушная доза

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять тенофовир вместе с едой и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного приема дозы прошло более 12 часов и приближается время приема следующей дозы препарата, то пациенту не следует принимать пропу-щенную дозу, а принять очередную дозу в соответствии с обычным режимом приема препарата.

Если в течение 1 часа после приема препарата Тенофовир Канон у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата Тенофовир Канон, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

На сегодняшний день нет данных, на основании которых можно дать рекомендации относительно дозирования для пациентов в возрасте старше 65 лет.

Нарушения функции почек

Тенофовир выводится из организма с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек отмечается более длительный период выведения тенофовира из организма.

Взрослые

Данные о безопасности и эффективности применения тенофовира у взрослых пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (КК <50 мл/мин) ограничены. Оценка показателей безопасности у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) в долгосрочной перспективе не проводилась. По этой причине пациентам с нарушениями функции почек тенофовир необходимо применять в тех случаях, когда потенциальная польза от лечения превышает потенциальный риск нанесения вреда. Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с КК <50 мл/мин.

Нарушение функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин). Ограниченные данные, полученные в результате клинических ис-следований, свидетельствуют в пользу сохранения для пациентов с незначительным нарушением функции почек режима дозиро-вания тенофовира один раз в сутки.

Нарушение функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин). Прием 1 таблетки препарата Тенофовир Канон каждые 48 часов рекомендуется по результатам моделирования фармакокинетических данных разовой дозы у добровольцев, не имеющих инфе-кций ВИЧ и ВГВ, с разной степенью нарушения функции почек, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Однако такое дозирование не было подтверждено в рамках клинических исследований. Поэтому клини-ческий ответ на лечение и функцию почек у таких пациентов необходимо внимательно контролировать.

Нарушение функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе. В связи с невозможно-стью осуществить коррекцию режима дозирования, применение препарата для пациентов этой группы противопоказано.

Дети

Не рекомендуется применять тенофовир у детей с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в коррекции дозы. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом В (с сопутствующей инфекцией ВИЧ или без) если они прекратили прием препарата Тенофовир Канон, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита.

Побочное действие

Краткие данные о профиле безопасности

ВИЧ-1 и гепатит В

Редко сообщалось о случаях нарушения функции почек, почечной недостаточности и проксимальной тубулопатии (в том числе синдроме Фанкони), которые иногда приводили к патологии костной ткани (редко - к переломам), у пациентов, принимавших тенофовир. Для пациентов, принимающих тенофовир, рекомендуется наблюдение за функцией почек (см. раздел «Особые ука-зания»).

ВИЧ-1: Побочные реакции при лечении тенофовиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами могут ожидатьс почти у одной трети пациентов. Такие реакции, как правило, представляют собой нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта от легкой до средней степени тяжести. Приблизительно 1% пациентов, получающих лечение тенофовиром, прекратили лечение из-за реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

С приемом тенофовира связаны такие явления, как лактоацидоз, гепатомегалия с жировой дистрофией и липодистрофия (см. раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Тенофовир Канон и диализана, поскольку это может привести к по-вылению риска побочных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В: Побочные реакции при приеме тенофовира могут ожидатьс почти у одной четверти пациентов, в основном неязна-чительные. В клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВГВ, наиболее частой побочной реакцией на тенофовир была тошнота (5,4%).

Сообщалось о случаях обострения гепатита В у пациентов на фоне терапии, так же как и у пациентов, прекративших лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

Краткие сведения о побочных реакциях

Оценка побочных реакций на тенофовир основывается на данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследова-ний и пострегистрационного анализа. Все побочные реакции указаны в таблице 1.

Клинические исследования ВИЧ-1

Оценка побочных реакций по данным клинических исследований ВИЧ-1 основывается на результатах двух исследований, в рам-ках которых 653 пациента, ранее получавшие лечение, принимали тенофовир (n=443) или плацебо (n=210) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами на протяжении в течение 24 недель, а также на данных двойного слепого сравнительного контролируемого исследования, в рамках которого 600 пациентов, ранее не получавшие лечение, принимали 300 мг тенофовира дизопроксила фу-марата (n=299) или ставудин (n=301) в сочетании с ламивудином и эфавиремзом

неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира (см. раздел «Особые указания»).

ВИЧ-1

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системного воздействия диданозина на 40-60%, что может увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипертонкия и гиперлипидемия.

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жировой ткани в организме ВИЧ-инфицированных пациентов (липидистрофия), включая потерю подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение ние объема внутрибрюшинного и висцерального жира, гипертрифию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

В рамках 144-недельного контролируемого сравнительного исследования среди пациентов, ранее не лечившихся антиретровирусными средствами, которое проводилось для сравнения тенофовира со ставудином в сочетании с ламивудином и эфавирензом, было замечено, что риск липодистрофии в случае приема тенофовира был значительно меньше, чем при приеме ставудина. Группа приема тенофовира также имела значительно меньший средний показатель увеличения триглицеридов и общего уровня холестерина натошак, чем группа сравнения.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общезвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Лактоацидоз и гепатомегалия тяжелой степени с эсеровой дистрофией

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, который обычно сопровождается жировой дистрофией печени. Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить при наличии симптоматической гиперлактаемии и метаболического лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансферазы (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В

Обострение гепатита во время лечения

В рамках исследований среди пациентов, которые ранее не принимали нуклеозидные аналоги, повышение уровня АЛТ во время лечения с превышением верхнего предела нормы было чем в 10 раз, и превышением начального уровня более чем в 2 раза, наблюдалось у 2,6% пациентов, получавших лечение тенофовиром. Подъем АЛТ, medianное время до появления общего составаля 8 недель, в дальнейшем исчезал на фоне продолжающегося лечения. В большинстве случаев такие повышения АЛТ были связаны с уменьшением вирусной нагрузки ≥ 2 log₁₀ копий/мл, которое предшествовало или совпадало с повышением АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодически контролировать функцию печени.

Обострение гепатита после отмены лечения

У пациентов, инфицированных ВГВ, после прекращения приема препаратов, активных в отношении ВГВ, возникали клинические и лабораторные признаки обострения гепатита.

Хронический гепатит В

Оценка побочных реакций основывается на одном рандомизированном клиническом исследовании с участием 106 детей (возраст от 12 до 18 лет) с хроническим гепатитом В, которым проводили терапию 300 мг тенофовира дизопроксила фумаратом (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Побочные реакции, которые наблюдались у детей, получавших тенофовир, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира у взрослых.

Уменьшение МПК наблюдалось у детей, инфицированных вирусом гепатита В. Z-критерий МПК, наблюдаемый у пациентов, которые получали тенофовир, был ниже, чем таковой у пациентов, которые получали плацебо.

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование тенофовира среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты этого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения тенофовиром этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку прием тенофовира может привести к поражению почек, рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек, принимающих тенофовир. Противопоказано применять тенофовир у детей от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Перезировка

Симптомы: в случае перезировки пациент должен находиться под наблюдением относительно признаков токсичности, при необходимости назначается симптоматическая и поддерживающая терапия.

Лечение: тенофовир может выводиться с помощью гемодиализа, medianное значение клиренса тенофовира составляет 134 мл/ мин. Известно, возможно ли вывести тенофовир с помощью перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

На основании результатов экспериментов *in vitro* и известного пути выведения тенофовира возможна взаимодействия, опосредованных изоферментом СYP450, при участии тенофовира и других лекарственных средств низкая.

Одновременное применение не рекомендовано

Тенофовир не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир.

Тенофовир не следует применять одновременно с адефовиrom.

Диданозин

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и таблицу 2).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку тенофовир выводится преимущественно почками, одновременное применение тенофовира с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию путем транспортных белков hOAT1, hOAT3 или MRP4 (например, с цидофовиром), может повышать концентрацию тенофовира в сыворотке крови и (или) лекарственных препаратов, принимаемых одновременно. Необходимо избегать применения тенофовира с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, амниогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»). Учитывая, что такролимус может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное наблюдение при его одновременном применении с тенофовиром.

Другие взаимодействия

Взаимодействия между тенофовиром, ингибиторами протеазы и антиретровирусными средствами, не являющимися ингибиторами протеазы, представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено <|>, уменьшение - <|<|>, отсутствие изменений - «↔»), два раза в сутки - «b.i.d.» и один раз в сутки - «q.d.»).

Таблица 2.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	Влияние на уровень препарата, среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендации относительно одновременного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг
ПРОТИВОВИИФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир (300q.d./100q.d./300q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Лопинавир/Ритонавир Нет существенного воздействия на параметры ФК Лопинавира/Ритонавира Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Дарунавир: Нет существенного воздействия на параметры ФК Дарунавира/Ритонавира Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↑ 37%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60% повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологического неудачного лечения при нескольких исследованиях комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.	Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется
Адефовир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Тенофовир не следует применять одновременно с адефовиrom.
Энтекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не было клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с энтекавиром.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с эмтрицитабином, ламивудином, индинавиром, эфавирензом, саквинавиром (усиленным ритонавиром), метадоном, рибавирином, рифампицином, такролимусом и гормональным контрацептивом норгестиматом/этинилэстрадиолом. Тенофовир следует принимать одновременно с пищей, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира.

Особые указания

Общие

Перед тем, как начать терапию тенофовиром, следует предложить анализ на антитела к ВИЧ всем пациентам, инфицированным вирусом гепатита В.

ВИЧ-1

Несмотря на то, что стабильная антиретровирусная терапия, приводящая к устойчивой супрессии вируса, в значительной степени снижает риск передачи вируса при половых контактах, тем не менее, риск не может быть исключен полностью. Меры предосторожности по предотвращению передачи инфекции следует принимать в соответствии с национальными руководствами.

Хронический гепатит В

Пациенты должны быть предупреждены о том, что способность тенофовира предотвращать риск передачи ВГВ другим лицам половым путем или через кровь не доказана. Следует придерживаться соответствующих мер предосторожности.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

• Тенофовир не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир.

• Тенофовир не следует применять одновременно с адефовиrom.

• Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и диданозина. Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60% повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о панкреатите и лактоацидозе, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно из-за межклеточного взаимодействия, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Применение диданозина в уменьшенной дозировке 250 мг вместе с терапией тенофовиром было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованиях комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидами/нуклеотидами

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ инфекцией, если тенофовир сочетался с ламивудином и абакавиrom, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки.

Влияние на функцию почек и костную ткань у взрослых.

Влияние на функцию почек

Тенофовир, главным образом, выводится почками. Поступали сообщения о почечной недостаточности, нарушениях функции почек, повышенном уровне креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тулопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовира в клинической практике (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль функции почек

Рекомендуется определение КК у всех пациентов до начала лечения тенофовиром и наблюдение за функцией почек (КК и уровень фосфата в сыворотке) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после у пациентов без факторов риска нарушения функции почек. Для пациентов с повышенным риском почечной недостаточности следует рассмотреть необходимость проведения более частого контроля функции почек.

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если уровень фосфата в сыворотке крови <1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК снижен до <50 мл/мин у пациента, получающего тенофовир, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовиром у пациентов со снижением КК до <50 мл/мин или снижением уровня фосфата в сыворотке крови до <1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Отмена лечения тенофовиром также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, если ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение с другими препаратами и риск нефротоксичности

Необходимо избегать применения тенофовира с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, амниогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). Если одновременного применения тенофовира и нефротоксических средств избежать невозможно, необходимо еженедельно контролировать функцию почек.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозой или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов, получавших тенофовир и имеющих факторы ри

ска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении тенофовира и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовир в сочетании с ингибитором протеазы усиленным ритонавиром или кобицистатом. Этим пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с факторами риска нарушения функции почек совместный прием тенофовира с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован. Клиническая оценка применения тенофовира не проводилась у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые выводятся также почками, через транспортные белки транспортеров органических анионов человека (hOAT) 1 и 3 или MRP4 (например, цидофовир, известный нефротоксический лекарственный препарат). Эти почечные транспортные белки могут отвечать за тубулярную секрецию и частично за выведение тенофовира и цидофовира через почки. Поэтому фармакокинетика лекарственных препаратов, которые выводятся также почками, включая транспортные белки hOAT 1 и 3 или MRP 4, может измениться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одними и теми же путями через почки, не рекомендуется. Если такого при менения избежать невозможно, следует еженедельно наблюдать за функцией почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

Безопасность тенофовира в отношении почек исследовалась в очень ограниченной степени у пациентов с нарушением функции почек (КК <80 мл/мин).

Взрослые пациенты с КК <50 мл/мин, в том числе пациенты, которым необходим гемодиализ

Данные о безопасности и эффективности действия тенофовира для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине тенофовир необходимо применять только если потенциальная польза от лечения превышает потенциальные риски. Применение тенофовира пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ, противопоказано.

Воздействие на костную ткань

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК в области бедренной кости и позвоночника. Снижение МПК позво номника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако через 144 недели повышения риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани не наблюдалось.

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обуславливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное действие»).

При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Влияние на функцию почек и костную ткань у детей с 12 до 18 лет

Отдаленные последствия влияния на костную ткань и токсическое воздействие на почки у детей окончательно не установлены. Кроме того, не до конца установлена обратимость токсического воздействия на почки. Поэтому рекомендуется использовать многоотсрочный подход для адекватного определения в каждом отдельном случае соотношения польза/риск лечения, принятия решения о соответствующем наблюдении в ходе лечения (включая принятие решения об отмене терапии) и рассмотрения целесообразности применения дополнительных препаратов.

Контроль функции почек

Перед началом лечения необходимо провести оценку функции почек (КК и уровень фосфатов в сыворотке крови), а также необходимо осуществлять наблюдение в ходе лечения, как и для взрослых (см. выше).

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего тенофовир, уровень фосфатов в сыворотке крови <3,0 мг/дл (0,96 ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. При подозрении на нарушения со стороны почек или их выявлении необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения тенофовиром. Отмена лечения тенофовиром также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. выше).

Нарушение функции почек

Не рекомендуется применять тенофовир у детей с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не следует начинать терапию тенофовиром у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии тенофовиром.

Воздействие на костную ткань

Тенофовир может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовиром, на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно (см. раздел «Фармакодинамика»).

При обнаружении или подозрении на костную патологию у детей необходимо проконсультироваться с эндокринологом и/или нефрологом.

Заболевания печени

Данные относительно безопасности и эффективности для пациентов после пересадки печени очень малочисленны.

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира для пациентов с хроническим гепатитом В, с декомпенсированным циррозом печени и степенью > 9 по классификации Чайлд-Пью, ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных побочных реакций со стороны печени и почек. Вследствие этого необходимо тщательно контролировать параметры гепатобилиарной системы и почек у данной категории пациентов.

Обострение гепатита

Обострение во время лечения

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. После начала антивирусного лечения у некоторых пациентов может повышаться уровень АЛТ в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов с декомпенсированным заболеванием печени повышение уровня АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается повышением концентрации билирубина в сыворотке крови или декомпенсацией функции печени. Пациенты с циррозом печени могут иметь повышенный риск декомпенсации функции печени после обострения гепатита, поэтому за ними необходимо тщательное наблюдение во время лечения.

Обострение после прекращения лечения

Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов, прекративших лечение гепатита В. Обострения после отмены терапии обычно связаны с повышением концентрации ДНК вируса гепатита В, и большинство из них разрешаются без дополнительных вмешательств. Однако сообщалось о тяжелых обострениях, включая летальные случаи. В течение 6 месяцев после прекращения лечения гепатита В необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени по клиническим и лабораторным показателям. В случае необходимости может быть целесообразным возобновление лечения гепатита В. Для пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или с циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после отмены терапии может привести к декомпенсации функции печени.

У пациентов с декомпенсированным циррозом обострение гепатита протекает особенно серьезно, иногда с летальным исходом.

Сопутствующая инфекция вирусом гепатита С или D

Данные относительно эффективности тенофовира у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или D отсутствуют.

Сопутствующая инфекция ВИЧ-1 и вирусом гепатита В

В связи с риском развития резистентности ВИЧ у пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ/ВГВ тенофовир необходимо применять только как часть соответствующей антиретровирусной комбинированной схемы. Пациенты, у которых ранее была отмечена патология печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту отклонений показателей функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними необходимо наблюдать в соответствии со стандартной практикой. При ухудшении течения заболевания печени у таких пациентов следует рассмотреть вопрос о необходимости перерыва в лечении или отмене лечения. Однако необходимо отметить, что повышение уровня АЛТ может быть частью положительного противовирусного ответа на отношении ВГВ на терапию тенофовиром, см. выше «*Обострение гепатита»*.

Лактоацидоз

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, обычно сопровождающемся жировой дистрофией печени. Доклинические и клинические данные указывают на то, что риск возникновения лактоацидоза, как эффекта влияния препаратов из класса аналогов нуклеозида, для тенофовира является низким. Но поскольку тенофовир структурно близок к аналогам нуклеозидов, этот риск не может быть исключен. Ранние признаки (симптоматическая гиперлактаемия) включают легкой степени симптомы со стороны системы пищеварения (тошноту, рвоту и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, симптомы со стороны дыхательной системы (частое и (или) глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактоацидоз имеет высокую летальность и может сопровождаться панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью. Обычно лактоацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено при наличии симптоматической гиперлактаемии и метаболического/молочнокислого ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансфераз. Необходимо соблюдать осторожность при назначении аналогов нуклеозидов любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дистрофии печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение интерфероном-альфа и рибавирином пациентов, имеющих сопутствующую инфекцию вирусом гепатита С, может представлять особый риск.

За пациентами с повышенным риском необходимо тщательное наблюдение.

Липодистрофия

У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жировой ткани в организме (липидистрофия). Отдаленные последствия этих явлений на сегодняшний день неизвестны. Данные о механизме развития неполные. Существует гипотеза о связи развития висцерального липоматоза с приемом ингибиторов протеазы и развития липодистрофии с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был обусловлен индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с лекарственным препаратом, такими как большая продолжительность антиретровирусной терапии и вызванные ими нарушения метаболизма. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани в организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. Дислипидемию следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозидов, поэтому нельзя исключать риск развития липодистрофии. Однако 144-недельные данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не лечились антиретровирусными средствами, указывают на то, что риск липодистрофии в случае приема тенофовира был меньше, чем при приеме ставудина, когда они использовались в комбинации с ламивудином и эфавирензом.

Митохондриальные нарушения

In vitro и *in vivo* было показано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактаемия, гиперлипидемия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые развивались позднее (гипертония, судороги, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (*Pneumocystis jirovecii*) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и в случае необходимости своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса), сопровождаемых реактивно иммунитетом; однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуноупрессии, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрируются особенно часто у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном приеме комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднениях в движении.

Пациенты пожилого возраста

Тенофовир не был исследован у пациентов старше 65 лет. Пациенты старшего возраста имеют большую вероятность ухудшения функции почек, поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении тенофовиром пациентов пожилого возраста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования относительно влияния тенофовира на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы не проводились. Пациентам следует проинформировать о